UNIVERSITÉ D'ORLÉANS - TOURS

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOURS

ANNÉE 1967

N° 18

Syndromes Galactorrhée et Aménorrhée, isolés ou mixtes, accompagnant le traitement par les dérivés de la Phénothiazine

(A propos de 130 observations)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Mai 1967

PAR

Eugène CAMPRASSE

Président du Jury : M. le Professeur A. RICHARD

Membres du Jury : MM. M. ROUZAUD, J. THOUVENOT, J. H. SOUTOUL

29. Pays-Bas - Leyde.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Doyen	:	Professeur G. DESBUQUOIS
Assesseur	:	Professeur M. A. DURAND
Secrétaire	:	Monsieur J. GANNIER
Doyen honoraire	:	Professeur ARON

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BONNIN
DENOYELLE
FROMENTY
GAUDEAU
HUC - CHENU
LETELLIER
MERCIER
PAULIN

- PROFESSEURS TITULAIRES -

MM. ARDOUIN Paul
(Oto-Rhino-Laryngologie)

ARNAUD Robert
(Bactériologie)

ARON Emile
(Clinique Médicale)

BARRE Maurice
(Chimie Pharmacie)

BOULARD Pierre
(Hygiène et hydrologie)

COMBESCOT Charles
(Zoologie)

CROUZAT-REYNES Gérard
(Physique Pharmaceutique)

DEBUSQUOIS Georges
(Clinique Médicale Infantile)

DURAND Marc
(Matière Médicale)

GARESTIER Raymond
(Botanique et Biologie Végétale)

GAUTHIER Jacques
(Thérapeutique)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549621_0021

GOUAZE André
(Anatomie)

GRECO J-Marie
(Séméiologie Chirurgicale)

HUSSENSTEIN Jean
(Clinique Chirurgicale Orthopédique)

JOBARD Pierre
(Anatomie Pathologique)

LARMANDE Aimé
(Ophtalmologie)

LIEFRING J-Jacques
(Technique Opératoire)

MAILLET Marc
(Histologie)

RAYNAUD Robert
(Pathologie Médicale)

RICHARD Auguste
(Clinique Obstétricale et Gynécologique)

ROUZAUD Marcel
(Clinique Neuro-Psychiatrique)

THOUVENOT Joseph
(Physiologie)

VACHER Jean
(Médecine Légale et Sociale)

VANDOOREN Michel
(Pathologie Chirurgicale)

VIALARD-GOUDOU Abel
(Pharmacie Galénique)

VIALLE Pierre
(Clinique Chirurgicale)

WEILL Jacques
(Biochimie)

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

COMBE Paul
(Pédiatrie)

VARGUES Robert
(Bactériologie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Mme FOUSSARD Odette
(Pharmacodynamie)

Mle HALOT Denise
(Chimie Analytique)

M. NEEL J-Louis
(Pathologie Expérimentale)

M. SIZARET Pierre
(Neuro-Psychiatrie)

- MAITRES DE CONFERENCE & AGREGES -

BERTRAND Jean
(Médecine Générale)

BRIZON Jacques
(Urologie)

Mle BROCHIER Mireille
(Médecine Générale)

CASTAING Jean
(Orthopédie)

ECARLAT Bernard
(Electro-Radiologie)

FABIANI Paul
(Toxicologie)

GLORION Bernard
(Chirurgie Générale)

GRENIER Bernard
(Maladies Infectieuses)

HARICHAUX Pierre
(Physiologie)

LANFRANCHI Jean
(Médecine Générale)

LE CHEVALLIER Paul
(Rhumatologie)

LEROUX Maurice
(Hématologie)

MICHEL Jean
(Electro-Radiologie)

MORAND Philippe
(Médecine Générale)

MOURAY Henri
(Biochimie)

NIVIERE Pierre
(Chimie Pharmacie)

QUERE Maurice
(Ophtalmologie)

SOUTOUL Jean
(Anatomie)

WINCKLER Claude
(Anesthésiologie)

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mon père

A ma mère
dont le grand courage, la
combativité
et la rare abnégation
nous ont permis de triompher
de toutes les adversités, et
de mener à bien de
longues études.

Qu'elle trouve
ici un faible témoignage
de notre immense amour.

A mon oncle Edouard
qui nous a donné le goût
de l'effort et
n'a cessé de nous
encourager
qu'il soit particulièrement
assuré de notre grande affection
et de notre profond
attachement.

A mes frères et soeurs

A mes tantes

A mes cousins et cousines
Avec toute notre affection

A tous mes amis

A notre Président de Thèse

Monsieur Le Professeur A. RICHARD

Professeur de clinique obstétricale
- Gynécologue-accoucheur
- chef de service au C. H. U. de Tours.
- officier de Palmes Académiques

qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Pr. Ag. J. H. SOUTOUL

Professeur Agrégé

Gynécologue-Accoucheur

qui nous a aidé
dans l'élaboration
de cette thèse.
Avec nos plus vifs
remerciements
et notre profond respect.

A notre jury de thèse
en hommage très respectueux
pour l'honneur qu'ils nous
font d'être parli nos juges.

A Monsieur le Pr. M. ROUZAUD

Professeur de clinique Neuro-Psychiatrique
Médecin Chef de Service au C. H. U.
en hommage très respectueux,
pour avoir accepté de
faire partie de nos juges.

A Monsieur le Pr. J. THOUVENOT

Professeur de Physiologie
en hommage très respectueux,
pour avoir accepté de
faire partie de nos juges.

A nos Professeurs de

Sciences Fondamentales et
Cliniques de la
Faculté de Médecine et des
Hôpitaux de Tours.

A nos maîtres des Centres Hospitaliers
du Mans et de Chambéry.

A Monsieur le Dr André Martin

Médecin-Chef de service de
Psychiatrie-Femmes au C. H. U.
qui nous a aimablement accueilli
dans son service et nous a permis
de rassembler ces observations.
Qu'il soit particulièrement
assuré de notre attachement
profond pour l'amitié et
l'intérêt qu'il nous porte.

A Monsieur le Dr Lelond
Médecin-Chef de service
de Psychiatrie-Femmes au C. H. U
qui nous a aimablement accueilli
Avec nos plus vifs remerciements

_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o

SYNDROMES GALACTORRHEE ET AMENORRHEE, ISOLES OU MIXTES ACCOMPAGNANT LE TRAITEMENT PAR LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

(A propos de 130 observations.)

_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o

PLAN

=-=-=-=-=-=-=

Ch. I - Introduction

Ch. II - Données de l'Expérimentation Animale

Ch. III - Apparition de la Galactorrhée et de l'Aménorrhée au cours des traitements par les dérivés de la Phénothiazine.

1°) Rappel Bibliographique.

2°) Etude Clinique dans le service de Psychiatrie-Femmes du C. H. U.

- Galactorrhées isolées
- Aménorrhées isolées
- Syndrôme Aménorrhée-Galactorrhée.

Ch. IV - Recherche sur la Composition des "Laits Neuroleptiques"

Ch. V - Discussion

Ch. VI- Conclusions

Ch. VII- Bibliographie

Chapitre I

INTRODUCTION

BUT ET LIMITES DE CE TRAVAIL

Depuis l'apparition des tranquillisants majeurs ou neuroleptiques dans l'arsenal chimiothérapique, l'univers asilaire s'est complètement transformé.

Néanmoins, ces médicaments dont l'intérêt et les bénéfices pour le malade ne sont plus à démontrer, ne sont pas dépourvus d'effets secondaires, qui, comme nous le verrons, posent des problèmes importants au psychiatre.

Notre propos est de nous tenir aux incidences sur la sphère génitale féminine qu'entraînent la plus grande partie de ces médicaments : les dérivés de la Phénothiazine. Il s'agit de :

- la chlorpromazine (Largactil)
- la lévomépromazine (Nozinan)
- la Prochlorpémazine (Tementil)
- la Thiopropémazine (Majeptil)
- la Thioridazine (Melleril)
- la Propériciazine (Neuleptil)

Nous n'étudierons pas les alcaloïdes de Rauwolfia.

De très nombreuses publications venant aussi bien de la Recherche Fondamentale que Clinique, de différents pays ont largement fait état de l'effet des dérivés de la Phénothiazine sur le tractus génital femelle.

Chacun de ces auteurs a constaté deux phénomènes apparaissant le plus souvent après administration de ces médicaments ; il s'agit de :

1° la Galactorrhée ou véritable montée laiteuse d'abondance variable.

2° l'Aménorrhée souvent associée, mais l'on a vu aussi des prolongations du cycle, des oligoménorrhées et bien que plus rarement des hyperménorrhées.

La suite montrera également, étant donné leur lieu d'action hypothalamique que tout le système endocrinien

est concerné par ces drogues.

D'autre part, étant donné l'association bien connue Galactorrhée-Aménorrhée qui fait penser à une tumeur hypophysaire ou juxtahypophysaire qu'on retrouve :

- dans le syndrôme de Forbes-Albright
- ou dans le syndrôme de Chiari-Frommel

nous devons dire que nous éliminons d'emblée ces cas ainsi que toute aménorrhée-galactorrhée dont l'origine est évicente (accouchement ou avortement récent).

De même en ce qui concerne l'aménorrhée uniquement, nous avons supprimé les malades enceintes ou ménopausées, ou en préménopause.

beaucoup plus important.

En outre, les cellules caractéristiques que l'on trouve chez les animaux castrés et après thyroïdectomie, sont presque toujours absentes chez les animaux traités par la chlorpromazine ce qui indique que leur formation serait due à des influx nerveux provenant de l'hypothalamus.

Des travaux expérimentaux de plus en plus spécialisés, ont donné des explications de plus en plus détaillées, de l'action des dérivés de la phénothiazine sur l'hypothalamus.

C'est ainsi que G. MAYER, THEVENOT-DULUC A.J. et MEUNIER (70) ont pu montrer les relations existant entre administration de perphénazine et variations hormonales.

Pour ces auteurs :

1°) de faibles doses de perphénazine provoquent un état hormonal voisin de celui d'une grossesse caractérisée par la synergie progestérone et oestrogène (d'après R. Courrier) (Ad2). Ils posent alors le problème, pour expliquer ce phénomène ; de savoir si cette synergie résulte d'une suspension partielle du contrôle hypothalamique de l'ante-hypophyse lui permettant de sécréter à la fois L. T. H. et L. H.

2°) de fortes doses de perphénazine installent un état endocrinien qui se rapproche de celui de la lactation : où la progestérone est présente mais l'oestrogène absent ; ce que ces auteurs expliquent par le fait que : seule une "suspension totale du contrôle hypothalamique" autoriserait la sécrétion de L. T. H. et réaliserait un état voisin de celui de la lactation.

Il est donc manifeste que les dérivés de la phénothiazine pouvant lever le contrôle hypothalamique peuvent agir directement sur l'état hormonal.

Il faut d'ailleurs souligner l'analogie frappante entre ces résultats et ceux que révèlent les greffes hypophysaires.

- Cf. Additif de la Bibliographie au n°2.

En effet :-

- des autogreffes partielles, ou des homotransplantations hypophysaires provoquent chez la rate intacte l'apparition d'états pseudo-gestatifs.

- alors que l'auto-greffe complète réalise un état hormonal de type lactation quand le contrôle hypothalamique n'existe plus.

Etant donné le lieu d'action électif des dérivés de la phénothiazine, il en résulte également d'autres perturbations endocriniennes :

a) - EN PARTICULIER SUR LES GONADES

Pour (F.G.) SULMAN et collaborateurs (88), il y a atteinte gonadique : d'une part atrophie considérable des testicules, d'autre part diminution significative du poids des ovaires.

b) - SUR L'ACTIVITE CYCLIQUE DU SYSTEME GENITAL

On assiste ainsi chez l'animal à une prolongation du cycle ou à une diminution du cycle plus importante avec de plus grandes doses.

- (D.) LEWIN et collaborateurs (64) ont constaté une prolongation du cycle naturel, mais n'observent aucune modification du cycle artificiel chez les rates castrées : il s'agit donc bien d'une action centrale.

- (I.) ROZKOWSKI (86) provoque chez la lapine avec la chlorpromazine, 30 secondes après la copulation, l'inhibition de l'ovulation.

Mais la même posologie n'a aucun effet sur l'ovulation quand elle est administrée 10 minutes plus tard.

Le médicament provoque aussi un retard de la nidation de l'oeuf fécondé qui peut être corrigé par l'administration des oestrogènes.

- De même (M.X.)ZARROW et (K.) BROWN-GRANT (97) ont montré l'inhibition de l'ovulation par la chlorpromazine, après avoir administré de la gonadotrophine de sérum de jument gravide, chez la rate avec une dose de 0,25 mg ;

dose restant sans effet sur la réponse de la gonadrophine chorionique humaine.

Mais cette dernière réponse peut être bloquée par des doses plus élevées de chlorpromazine.

c) ACTION SUR LES GLANDES MAMMAIRES

Après la constation clinique de la galactorrhée chez les femmes recevant des dérivés de la phénothizzine, (M.) GRONROSS et collaborateurs (48) ont trouvé que la chlorpromazine provoque un développement des canaux seulement sans stimuler le développement lobulo alvéolaire.

Pour (G.K.) BENSON (12), l'administration de chlorpromazine empêche la régression des glandes mammaires qui survient normalement après l'éloignement des petits.

II - EFFET DES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE SUR LE FONCTIONNEMENT DE LA POST-HYPOPHYSE

(S.) COURVOISIER et collaborateurs (27), MEIER et collaborateurs (Ad 6), KOVACS et collaborateurs (60) ont tous constaté une diminution de la diurèse par la chlorpromazine.

Quant à (Z.) SUPEK et collaborateurs (91), pour eux :
l'antidiurèse est liée directement à la posologie et lui est proportionnelle.

D'autre part, on vérifie également que la chlorpromazine n'a aucun effet chez les animaux présentant un diabète insipide. Par contre elle augmente l'action de l'hormone antidiurétique exogène.

Tous ces auteurs expliquent cette action par l'activité directe de la chlorpromazine sur l'hypothalamus :

C'est ainsi que (K.) SHIBUSAWA (92) et collaborateurs et KIWALO et collaborateurs ont pu constater la diminution de la neurosécrétion hypothalamo-neurohypophysaire.

III - ACTION SUR L'AXE HYPOPHYSO-SURRENAL

En résumé la chlorpromazine provoque :

- une sécrétion transitoire de l'A. C. T. H. mais d'autre part,
- une inhibition partielle de la sécrétion de cette hormone après stress,
- mais ne modifie pas l'action de l'A.C.T.H. exogène.

1°) Sécrétion transitoire d'A. C. T. H.

- La chlorpromazine administrée aux rats provoque une déplétion d'acide ascorbique. Il faut des doses importantes : 20 à 40 mg/kg . Cette déplétion atteint un maximum et ne dure que pendant un temps fixe variable d'après les auteurs.

- La sécrétion surrénalienne elle-même fut mesurée directement dans la veine surrénale du chien par Ed hl, Richard, Gannong, Betz. (34)

Les premiers ont constaté une augmentation des 17 cétostéroïdes chez les animaux avec des doses de 1,3 à 10 mg/kg en injection I/V. L'augmentation fut rapide atteignant son maximum 6 à 12' après l'injection.

Par contre, les derniers auteurs n'ont pas trouvé de modification des 17 hydroxicorticoïdes après intraveineuse de 2,5 mg/kg et perfusion simultanée pendant 30' de la même quantité de chlorpromazine.

2°) Inhibition partielle de la sécrétion de cette hormone après stress.

C'est (E.K.) GOLD et collaborateurs (Ad4) qui ont bien montré l'inhibition de la libération de l'A. C. T. H. par la chlorpromazine en utilisant le SU 4885, produit qui bloque la biosynthèse de l'hydrocortisone par la surrénale.

En effet, la dimunition du taux de cortisol qui en résulte, stimule la sécrétion de l'ACTH qui provoque normalement une hypersécrétion non pas de l'OH cortisone,

puisque sa biogénèse est bloquée, mais des autres hormones surrénaliennes.

Or après administration de chlorpromazine de façon simultanée avec le SU 4885, ils ont constaté une diminution de cette sécrétion.

3°) La chlorpromazine ne modifie pas l'action de l'A. C. T. H. exogène.

En effet, en injectant simultanément chlorpromazine et A. C. T. H., l'action de cette dernière n'est guère influencée par la chlorpromazine. Ce qui confirme encore l'action centrale hypothalamique de la chlorpromazine et des autres dérivés de phénothiazine.

IV - ACTIONS SUR LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

ACTION SUR LA THYROIDE, MEDULLO-SURRENNALE, PANCREAS

1° La Thyroïde

La fixation de l'iode radioactif par la thyroïde des animaux est abaissée après un traitement par la chlorpromazine.

ARVAY et collaborateurs (6) constatent une diminution de la fixation pendant les dix premiers jours du traitement suivie d'un retour à la normale et même d'une légère hyperfixation.

Ces auteurs ont vérifié histologiquement ce phénomène par une image d'hypofonctionnement suivie d'une image d'hyperfonctionnement.

Le mécanisme d'action de la chlorpromazine sur la thyroïde est à la fois centrale (Expérience de Alesin) et périphérique (Expérience de Mayer et collaborateurs).

Mais en clinique les doses thérapeutiques ne semblent pas influencer la fonction thyroïdienne si on en juge par les taux de l'iode lié aux protéïnes plasmatiques (P. B. I.).

2° Action sur le Pancréas

L'action de la chlorpromazine est indiscutable sur le métabolisme des glucides.

Chez le lapin, (M.) TURUMEN et (M.) PASILIA (Ad 8) ont précisé l'augmentation de la glycémie qui est de 70 à 80 % et d'une durée de 2 jours.

(D.) NORMAN et (W.A.) HIESTAND (Ad 5) ont également signalé une augmentation de l'hyperglycémie du diabète alloxanique par la chlorpromazine.

D'autre part, d'après (D.) RYALL (Ad 7), l'effet hypoglycémique de l'insuline est diminué par la chlorpromazine.

Pour ce même auteur, la chlorpromazine protège le rat des convulsions dues à l'hypoglycémie.

- ce qui ne se confirme pas en clinique, pendant les cures de Sakhel.

3° Action sur la médullosurrénale.

La chlorpromazine diminue, annule ou même inverse l'effet hypertensif de l'adrénaline.

Elle ne peut qu'inhiber sans l'inverser l'effet de la noradrénaline.

Mais elle ne peut s'opposer à la tachychardie adrénalinique alors qu'elle en influence l'effet sur la kaliémie.

Chapître III

APPARITION DE LA GALACTORRHEE ET DE L'AMENORRHEE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

1) Rappel Bibliographique

(H.Z.) WINNIK et (G.) TENNENBAUM (96) sont parmi les premiers en 1955 à décrire l'apparition de galactorrhées au cours de traitements à la chlorpromazine. Il s'agit de 21 malades âgées de 18 à 45 ans qui ont généralement une sécrétion peu abondante : 10 à 15 ml d'un lait d'aspect normal, crémeux, onctueux ; chez l'une d'elles cependant, "le lait jaillit à flots", chez 6 de ces malades, la sécrétion est seulement unilatérale.

Au cours de la même année, (V.) KINROSS-WRIGHT (58) rapporte des faits analogues chez plusieurs femmes traitées par la chlorpromazine, il observe un développement de la poitrine et une abondante sécrétion lactée. L'auteur ajoute que ce phénomène est fréquent, qu'il peut être observé chez de nombreuses patientes recevant de hautes doses de chlorpromazine (12 % des malades traitées). La galactorrhée serait sans rapport avec la durée du traitement mais fonction de la posologie.

(G.) DESHAIES et collaborateurs (32) recherchant systématiquement la galactorrhée chez les malades recevant la chlorpromazine, constatent que, le phénomène est constant. Le liquide peut sourdre spontanément, sous forme de colostrum au début, puis de lait. Jusqu'à la ménopause, la sécrétion existe, souvent à prédominance unilatérale chez 90 % des femmes ; chez 15 % seulement après la ménopause. Les doses de médicaments administrés sont variables de 100 ou même de 50 mg/jour.

Pour DESHAIES et collaborateurs la durée du traitement paraît avoir plus d'importance que la posologie ;

(O.) PY et (P.) MATHIEU (79), sur une statistique de 145 malades traitées par les dérivés de la phénotiazine ont relevé 74 galactorrhées.

Mais ces auteurs précisent que pour la plupart, elles sont discrètes et réduites à quelques gouttes de sérosité.

2) Etude clinique dans le service de Psychiatrie-Femmes du C. H. U.

Sur une période de 2 ans et chez des malades qui ont fait des séjours de plus de 3 mois nous avons relevé :

- 6 cas de galactorrhées abondantes alarmant aussi bien le malade, que les infirmières
- et 1 cas de galactorrhée laissant sourdre quelques gouttes le soir.

Dans les cas les plus nombreux, il s'agissait de galactorrhée tâchant le corsage, touchant les 2 seins, coulant à la moindre pression et une fois de façon continue, survenant chez des femmes avant la ménopause.

1°) Galactorrhées isolées :

F... Nicole 21 ans
- Débile mentale, avec perversions instinctives.
- Traitement : Thioridazine : 150 mg/jour
  Propériciazine :40 mg/jour
- Galactorrhée bilatérale
  Durée : 5 mois
- Règles troublées mais pas d'aménorrhée

F... Emilia 47 ans
- Hypocondriaque sur fond de personnalité paranoïaque
- Traitement : Thioridazine : 225 mg/jour
- Galactorrhée bilatérale
  Durée 4 mois
- Règles troublées mais pas d'aménorrhée

M... Mireille 21 ans
- Déséquilibrée mentale, avec troubles importants du caractère
- Traitement : Chlorpromazine : 300 mg

- Galactorrhée bilatérale
- Règles régulières

Mme P... Nicole 25 ans
- Etat Maniaque sur fond mental débile
- Traitement : Chlorpromazine : 350 mg/jour
  Thiopropérazine : 40 mg/jour
- Règles régulières. Galactorrhée bilatérale.

2°) Aménorrhées isolées :

Parmi toutes les malades ayant l'âge d'être en période d'activité génitale et qui reçoivent un traitement par les dérivés de la phénothiazine

Sur un effectif de 102 malades :
- 43 sont aménorrhéiques
- 5 sont réglées irrégulièrement
- 47 ont des règles régulières.

3°) Syndrôme aménorrhée-galactorrhée :

S... Juliette 37 ans
- Délire hallucinatoire
- Traitement : Lévomépromazine : 350 mg/jour
- Galactorrhée bilatérale, durant depuis le 12 Janvier 1967.
- Règles : Aménorrhée consécutive au traitement depuis Septembre 1966.

G... Claudette 26 ans
- Psychose maniaco-dépressive
- Traitement : Prochlorpémazine : 300 mg/jour
  Lévomépromazine : 500 mg/jour
- Galactorrhée bilatérale durant 6 mois
- Aménorrhée contemporaine est de nouveau réglée 1 ns après l'arrêt de la galactorrhée.

Mme G... Simone 30 ans
- Psychose puerpérale à type délirant
- Traitement : arrêt de la montée laiteuse par des hormones.
- Reprise de la montée laiteuse par
  Chlorpromazine : 300 mg/jour
  15 jours après début du traitement.

En résumé :

Sur ces 7 cas de Galactorrhées évidentes : 2 malades seulement continuaient à être bien réglées.

Dans tous ces cas relevés, nous avons remarqué les fortes doses que les malades recevaient : (un minimum de 150 mg/jour).

Par contre, en ce qui concerne la durée du traitement, nous avons trouvé que certaines malades étaient beaucoup plus sensibles que d'autres. L'apparition de la galactorrhée variait de 15 jours, à 6 mois.
La galactorrhée ou dans d'autres cas, l'aménorrhée semble liée à la prise du traitement, car ces phénomènes cessent spontanément avec l'arrêt des médicaments.

Mais en général, il faut des traitements de plus de 3 mois pour constater ces effets secondaires.

Cas Particulier.

En interrogeant les malades ayant l'âge de la ménopause et qui pouvaient nous donner des réponses cohérentes et adaptées, nous n'avons pas noté de signes fonctionnels de type : bouffées de chaleur dont se plaignent les femmes à l'âge du Climater.

Chapître IV

RECHERCHE SUR LA COMPOSITION DES "LAITS NEUROLEPTIQUES"

1 - Caractères organoleptiques

Aspect crémeux

Parfois onctueux, épais

Blancs ou de couleur plus ou moins jaunâtre

Présentant une réaction alcaline.

2 - Dosage du Lactose - Etude de la composition glucidique.

Dosage d'après la méthode d'Ost, Nelson et Dorche. Les taux trouvés ont été très variables entre 9,5 et 63 g/litre. Cependant ils demeurent entre les limites moyennes de 27 et 39 mg/litre.

Ces valeurs sont plutôt comparables aux teneurs en lactose du colostrum mais inférieures à celles du lait définitif.

La chromatographie sur papier montre que le sucre principal présent est bien le lactose comme dans le lait normal.

- il n'y a pas de tache correspondant au glucose
- une série de taches précédant le lactose, correspond aux polyosides.

3 - Protéines et acides aminés

Dosés par la détermination de l'azote total (méthode de Kjeldahl) donne un chiffre compris entre 26 et 41 g/litre. Ici encore la teneur en protides totaux se rapproche de celle du colostrum.

Du point de vue qualitatif : la mise en évidence des différentes fractions protéiques a été tentée par électrophorèse sur papier : ainsi le protéinogramme met en évidence des différences sensibles d'un lait à l'autre. Bien que la chromatographie sur papier en mettant en évidence les acides aminés libres y montrent la présence des acides aminés principaux du lait.

4 - Dosage des lipides

On trouve des taux très variables de 19 à 58 g/l dans certains cas très élevés : de 104 à 167 g/l.

5 - Réaction de la peroxydase

s'est toujours montrée positive.

6 - Examen microscopique

Des frottis, après coloration au réactif de Giemsa ou selon la technique de Papanicolaou ont toujours été riches en éléments cellulaires constitués de :

- grandes cellules macrophages identiques aux "corpuscules du colostrum" ou aux "colostrum-Like Cells" du lait définitif,

- cellules plus ou moins lysées et à noyaux pycnotiques, de débris cellulaires et de noyaux libres,

- quelques polunucléaires, lymphocytes et plasmocytes.

7 - COMPARAISON DES LAITS "NEUROLEPTIQUES" ET DU LAIT NORMAL.

Du point de vue qualitatif :

Il ne semble pas qu'il y ait de différences sensibles entre la composition chimique des laits de malades traitées par les neuroleptiques et celle du lait de femme.

En effet, tous les constituants principaux du lait maternel ont été retrouvés : lactose et polyosides, protéines et acides aminés, lipides.
Mais les grandes variations d'un lait à l'autre dans la composition quantitative sont frappantes.

L'examen cytologique et la positivité constante de la peroxydase permettent d'affirmer avec FLEURY que ces laits présentent l'état dit "colostral".

Chapître V

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

I°) Galactorrhée et nature du médicament

En comparant nos statistiques avec celles de différents auteurs, on peut penser que :

l'activité galactogène varie avec la nature du dérivé de la Phénothiazine.

C'est ainsi que la prochlorpémazine (Tementil) nous a paru la plus douée des propriétés galactogènes. La thiopropémazine (Majeptil), la lévomépromazine (Nozinan) arrivent bien avant le chef de file : la chlorpromazine.

Au contraire, d'autres dérivés de la phénothiazine, dont la prométhazine (Phenergan) est le chef de file, tels les antiparkinsoniens (Isothazine,diéthazine) ne semblent pas posséder de propriétés galactogènes. Il faut ajouter, il est vrai, que cette catégorie ne répond pas aux critères pharmacologiques des neuroleptiques.

II°) Conditions d'apparition de la galactorrhée.

1°) En fonction de la durée du traitement.

Nous pensons que la durée du traitement est un facteur favorisant. La galactorrhée peut apparaître avec une dose quotidienne faible, pourvu que le traitement soit suffisamment prolongé.

2°) En fonction de l'âge.

Nous n'avons pas observé de galactorrhée en dehors de la période d'activité génitale.

Mais pour (V.) KINROSS-WRIGHT (63) l'âge serait sans importance. (O.) PY et (P.) MATHIEU la signalent chez une femme de 74 ans, qui il est vrai recevait en même temps de l'hormone somatotrope.

3°) Importance de la sécrétion.

Nous avons trouvé deux cas de sécrétion abondante.

Un de ces cas est devenu chronique : plusieurs fois par an, cette malade voit sourdre du lait de ces seins alors qu'elle est internée depuis longtemps.

Dans un autre cas, une malade entretenait la sécrétion déclenchée par les dérivés de la phénothiazine par pression manuelle des seins. (Frustation de maternité ?).

Mais le plus souvent la galactorrhée s'est manifestée par quelques gouttes quotidiennes localisées à un sein. C'est d'ailleurs le cas le plus fréquent constaté par tous les auteurs.

En ce qui concerne l'aménorrhée, ce signe clinique est fréquent dans le service de Psychiatrie-Femmes. Nous en avons trouvé à peu près 48 % alors que ce chiffre y compris les malades réglées irrégulièrement atteignaient 60 %.

L'association de l'aménorrhée-quand il y a galactorrhée dépasse 60 %, ce qui a suggéré chez ces malades la notion d'un véritable syndrôme "aménorrhée-galactorrhée".

II °) Hypothèses sur l'origine de la "Galactorrhée-Neuroleptique".

Nous avons trouvé une sécrétion normale des 17 céto-stéroïdes urinaires d'après les résultats des examens biologiques que nous avons fait.

Nos dosages, de F.S.H. nous permettent de conclure que la sécrétion hypophysaire de cette stimuline n'est pas perturbée.

On peut donc essayer d'expliquer le mécanisme par lequel les dérivés de la phénothiazine provoquent ces troubles endocriniens.

Les constatations cliniques et les résultats d'analyses biologiques que nous rapportons confirment les constatations d'autres auteurs et sont en accord avec l'expérimentation animale sur le retentissement endocrinien des traitements par les dérivés de la phénothiazine.

Ces troubles proviendraient d'un déséquilibre dans la sécrétion des stimulines hypophysaires : la F.S.H,

l'hyperproduction de prolactine par libération du contrôle hypothalamique expliquerait la galactorrhée chez la femme. Mais malheureusement, les métabolites de cette hormone ne sont pas encore dosables à l'heure actuelle.

Nous nous sommes efforcés de montrer dans ce travail, l'importance des troubles génito-mammaires au cours des traitements prolongés par les dérivés de la phénothiazine.

Qu'il nous soit permis quelques réflexions qui dépassent le cadre analytique.

Il nous paraît difficile d'admettre comme dit GAYRAL "que la galactorrhée n'est pas dangereuse". Il est évident que galactorrhée et troubles du cycle gênent la conduite du traitement, et inquiètent les malades, en leur faisant croire à une grossesse, surtout chez la femme jeune. Ces malades peuvent arriver à redouter une thérapeutique capable de modifier leur aspect physique en même temps que leur psychisme ; mais encore un cancer du sein.

Comme nous sommes, d'autre part, en présence d'une médication dont l'intérêt et les bénéfices pour les malades ne sont pas à discuter. Le médecin ne pourra qu'avoir une attitude de compromis. Dans le but, surtout, de rassurer la malade : il sera amené à changer de produit.

Peut-être l'administration simultanée d'anti-prolactines électifs permettraient de bénéficier des avantages de ces médications sans déclencher de galactorrhée fâcheuse. Il y a donc un chapître à ouvrir dans ce domaine ; tout comme on a pu résoudre le problème du syndrôme extra-pyramidal (faciès figé, phénomène de roue dentée, etc...) par les antiparkinsoniens de synthèse.

IV Hypothèses sur l'origine des aménorrhées isolées, ou associées aux galactorrhées.

Il semble, comme MAYER, THEVENOT-DULUC et MEUNIER (70) l'ont montré chez l'animal que les dérivés

de la phénothiazine arrivent à libérer l'hypophyse de son contrôle hypothalamique. Et lorsque, nous assistons à une aménorrhée isolée, il s'est établi un état voisin de la grossesse.

Et dans le cas de l'association Aménorrhée-Galactorrhée : il existe à la fois un état pseudo-gestatif et celui de lactation.

L'aménorrhée est-elle liée à la sécrétion lactée ? Nous ne pouvons l'affirmer d'après nos observations.

Nous pensons plutôt que ces deux états s'installent indépendamment l'un de l'autre ; et cela même s'ils sont contemporains.

Chapître VI

CONCLUSIONS

Après l'étude d'une série d'observations cliniques, on peut tenter de transposer chez la femme traitée par les dérivés de la Phénothiazine, les conclusions de l'étude expérimentale sur l'animal, mais non sans quelques réserves.

La thérapeutique d'une part, (nature du médicament, posologie, durée du traitement) et d'autre part des facteurs personnels de susceptibilité, de "réactivité" plus ou moins marquée aux médicaments, viennent nuancer les effets secondaires des dérivés de la Phénothiazine en thérapeutique humaine.

Il reste néanmoins vrai que parmi les effets secondaires qui accompagnent chez la femme, la thérapeutique par les dérivés de la Phénothiazine, certains intéressent la sphère génitale et se traduisent par des troubles du cycle menstruel et l'apparition de galactorrhée.

La clinique reste en accord avec les faits expérimentaux : le déterminisme d'action des dérivés de la phénothiazine en matière hormonale est bien hypothalamique chez la femme.

Il ne reste plus qu'à découvrir les moyens de prévenir ces troubles génito-mammaires accompagnant le traitement par les dérivés de la phénothiazine.

Effets secondaires qu'on peut constater, du reste, non seulement chez la femme, mais encore chez l'homme.

Il se pose donc également la question de savoir si le facteur mammogène, provoquant la gynécomastie chez l'homme, est de même nature que la prolactine

(L. T. H.) chez la femme. Ou s'il peut en être isolé.

Il faut cependant ajouter que la survenue de la gynécomastie chez l'homme au cours des traitements neuroleptiques est beaucoup moins fréquente que la galactorrhée chez la femme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHAINTRE (A.), LAMBERT (P.), DEAUJARD (M.), BROUSSOLLE (P.), BERTHIER (C.), BALVET(P.), REQUET (A.), REVOL (L.), - Etude d'un nouveau dérivé de la phénothiazine en psychiatrie. Presse Méd.. 1959, 67, p. 1095.

2. ANNEE ENDOCRINOLOGIQUE. - Le contrôle hypothalamique de l'activité hypophysaire, 1956, Masson édit., p. 109.

3. ALESIN (B.V.) et Us (L.A.). L'effet de la chlorpromazine sur les fonctions de la structure du lobe antérieur de l'hypophyse dans certaines conditions expérimentales (Probl. Endokr. Gormonoter, 1960, 6, 32 et in Abst Wld. Med. 1960, 28, 968).

4. ALLOITEAU (J.J.). Action inhibitrice de la chlorpromazine sur le déclenchement de deux types de pseudogestation chez la rate (C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 207).

5. ARON (E.), GUELFI (J.) et VOISIN (A.). Etude comparé du comportement hypophysosurrénalien et thyroïdien du rat blanc traité à la chlorpromazine ou en hypothermie expérimentale (C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 891).

6. ARVAY (A.), LAMPE (L.), KERTESZ (L.) et MEDVECZKYL. Changes of thyroid function in response to severe nervous stimulation (Acta Endocr., 1960, 35, 469).

7. AUDIBERT A., G. FORGUE & C. GAGE - "Influence de la chlorpromazine sur l'activité hypophyso-ovarienne." (C.R. Sté de Biologie (19 6), 150, 1, p. 173).

8. BARRACLOUGH (C.A.) et SAWYER (C. H.). Blockade of pituitary ovulating hormone in the rat by chlorpromazine and reserpine ; possible mechanisms of action (Endocrinology, 1957, 61, 341).

9. BARRACLOUGH. (C. A.) et SAWYER (C. H.). Induction of pseudopregnancy in the rat by reserpine and chlorpromazine (Endocrinology, 1959, 65, 563).

10. BARUK H. - "Les psychoses ovariennes et leur traitement". (Sem. des Hôpitaux (1956), 41, p. 2378/79).

11. BENOIT, ASSENMACHER. - Le contrôle hypothalamique de l'activité hypophysaire gonadotrope. J. Physiol., 1957, 47, p. 427.

12. BENSON (G. K.). Further studies on effects of tranquilizing drugs on mammary involution in the rat (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1960, 103, 132).

13. BERTOLI P. E., P. CACCIARI., L. CAGLIERO & Coll. - "Influenza della Chlorpromazina e della Reserpina sull'attivita ovarica." (Minerva Ginecol. (1961), 10, 1, p. 14/15, in Psychopharm. Abstr. (1961), 1, 6, p. 271).

14. CHAMBON (Y.) Influence de la chlorpromazine sur la réalisation du déciduome expérimental et sur l'installation de la gestation chez le Rat (Bull. Acad. Nat. Méd. Paris, 1957, 141, 535).

15. CHAMBON (Y.). Action de la chlorpromazine sur l'évolution et l'avenir de la gestation chez la rate (Ann. Endocr., 1955, 16, 912).

16. CHAMBON (Y.). Effet antilutéotrophique de la chlorpromazine chez l'animal ; applications pratiques éventuelles (Bull. Méd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1957, 9, 337).

17. CHAMBON (Y.). Action de la chlorpromazine sur le couple hypophyso-ovarien de la rate gestante (Ann. Endocr., 1957, 18, 80).

18. CHAMBON (Y.). Influence de la chlorpromazine sur la fonction lutéotrophe de l'hypophyse dans la réalisation du déciduome et de l'ovoimplantation chez le Rat (Bull. Acad. Nat. Méd. Paris, 1958, 142, 243).

19 CHEYMOL (J.), LEEUW (J. de), HENRY (R.) et OGER (J.). L'hypophysectomie pharmacodynamique par la chlorpromazine est-elle complète ? Est-elle applicable au titrage de l'adrénocorticotrophine hypophysaire ? (Ann. Endocr., 1954, 15, 857).

20. CHEYMOL (J.) LEEUW (J. de) et OGER (J.). Que faut-il penser de l'hypophysectomie pharmacodynamique par la chlorpromazine ? (C.R. Soc. Biol., 1954, 148, 1213).

21. CLARK (M.L.) et JOHNSON (P.C.). Amenorrhea and elevated level of serum cholesterol produced by trifluoromethylated phenothiazine (SKF 5354-A) (J. Clin. Endocr. Met., 1960,20, 641).

22. COLLOQUE INTERNATIONAL SUR LA CHLORPROMAZINE ET LES MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES UTILISES EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE. - Recueil des textes parus dans l'Encéphale, Doin édit., Paris, 1956.

23. COLMEIRO-LAFORET (C.). Galaktorrhoe bei chlorpromazin-Behandlung (Zbl. Gynack., 1957, 79, 1569).

24. COLMEIRO-LAFORET (C.). Galactorrea en tratamientos con Chlorpromacina (Rev. Esp. Obsett. 1957, 16, 341).

25. CONGRES DES MEDECINS ALIENISTES ET NEUROLOGISTES DE FRANCE ET DES PAYS DE LANGUE FRANÇAISE. - Nice 1955, Masson édit., Paris.

26.CONGRES DES MEDECINS ALIENISTES ET NEUROLOGISTES DE FRANCE ET DES PAYS DE LANGUE FRANÇAISE. - Lyon, 1957, Masson édit., Paris.

27.COURVOISIER (S.) et DUCROT (R.). Recherche des effets de la chlorpromazine (4560 RP) sur la sphère génitale et la croissance (C. R. Soc. Biol., 1954, 148, 462).

28.DELAY (J.), DENIKER (P.). - Caractéristiques des médicaments neuroleptiques, in Psychotropic drugs, Garattini et Ghetti édit., Milan 1957, p. 485.

29.DELAY (J.), DENIKER (P.), ROPERT (R.), BECK (H.), BASSAUDE (R.), EMERIT (M.). - Effets neurologiques d'un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 R.P. Presse Méd., 1959, 67, p. 123.

30.DESCLIN (L.). - Action de la réserpine sur la glande mammaire et sur l'ovaire du rat. (Ann. Endocr., 1958, 19).

31.DESCLIN (L.). - Aspects morphologiques de sécrétion de prolactine dans le lobe antérieur de l'hypophyse du rat. Colloque Intern. Mécan. Physiol. Secrét. Lactée. Editions du C.N.R.S., 1951, p. 69.

32.DUMAIN (C.), RICHARDEAU (M.), DECROSAL (Mme). - Chlorpromazine et réserpine en psychiatrie. (Ann. Méd. Psychol., 1957, 1, p. 417).

33.DURLACH (J.). - L'action mammotrope de la réserpine. Presse Méd., 1957, 65, p. 2060.

34.EGDAHL (R.H.) et RICHARDS (J.B.). Effect of chlorpromazine on pituitary A.C.T.H. secretion in the dog (Am. J. Physiol., 1956, 185, 235).

35.EVERSE (J.W.R.). - L'hypothalamus a-t-il une fonction de sécrétion interne ? L'Hormone, 1956, nº 4, p. 1.

36.FARIAS (G.) et HEGRUT (I.). Suppression of lactation with largactil in experimental animals (J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1960, 67, 519).

37.FOLLEY (S.J.). - Recherches récentes sur la physiologie et la biochimie de la sécrétion lactée. Actualités Biochimiques, 1954, Masson édit., Paris.

38.FOLLEY (S.J.). - The nervous system and lactation. Brit. Med. Bull., 1947, 5, p. 142.

39.FOLLEY (S.J.). - Endocrine control of lactation. Brit. Med. Bull., 1947, 5, p. 1101.

40.GAUNT (R.), RENZI (A.), ANTONCHAK (N.), MILLER (G.H.), GILMAN (M.). - Endocrine aspects of the pharmacology of reserpine. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1954, 59, p. 22.

41. GORDON (M.), ZELLER (W.) et DONNELY(J.). A biochemical evaluation of the activity of certain tranquilizers and their relationship to hormonal function (Am. J. Psychiat., 1957, 114, 201).

42. GRIMM. - Non puerperal Galactorrhea. Quart. Bull. Northw. University Med. Sch., 1955, 29, p. 350.

43. GRONROSS (M.), KALLIOMAKI (J.L.), KIVRILAINEN (T.O.) et MARJENEN (P.). Effects of reserpine and chlorpromazine on the mammary glands of the rat (Acta Endocr., 1959, 31, 154).

44. HAMBURGER (C.). Substitution of hypophysectomy by the administration of chlorpromazine in the assay of corticotrophin (Acta. Endocr., 1955, 20, 383).

45. HAUSER (G. A.), KROSOIG (R.), KELLER (M.), WENNER (R.), BATTEGAY (R.) et BERGER (J.). Die Largactil-(Megaphen)-Amenorrhoe (Geburtsh Frauenheilk., 1958, 18, 637).

46. HECHT-LUCARI (G.). - Un caso di secrezione mammaria non puerperale dopo isterectomia totale ed annessiectomia bilaterale. Polia Endocr., Pisa, 1954, 7, p. 471.

47. HILL (B.W.). Hyperglycemia and glycosuria following Chlorpromazine therapy (J. Am. Med. Ass., 1956, 162, 18).

48. HOLZBAUER (M.) et VOGT (M.). The action of chlorpromazine on diecenphalic sympathetic activity and on the release of adrenocortitrophic hormone (Brit. J. Pharmacol. Chem., 1954, 9, 402).

49. HUGGINS, DAO TLY. - Lactation induced by luteotrophin in women with mammary cancer. Cancer Research. Univ. of Chicago, 1954, 14, p. 303.

50. JARRETT R. J. - "Some endocrine effects of two phenothiazine derivatives, Chlorpromazine and Perphenazine, in the female mouse." (Brit. Jl Pharmacol. (1963), 20, 3, p. 497/506).

51. JOHNSON (H.W.), POSHYACHIDNA (D.), MCCORMICK (G.) et HAMBLEN (E.C.). Lactation with a phenothiazine derivative (Temaril) (Am. J. Obstet. Gynec., 1960, 3, 124).

52. KRAIS (W.), LEHR (H.) et RIESS (W.) - "L'influence du Megaphen sur le cycle vaginal de la rate blanche." (Arch. für Gynäkol. (1954), 185, p. 40).

53. KEHL (R.) et AUDIBERT (A.) - "Bilan de résultats concernant l'activité de diverses drogues en endocrinologie hypothalamo-hypophyso-ovarienne". (Soc. Gyn. & Obst. Alger 7. 2. 57, in Bull. Féd. Soc. Gyn. & Obstet. 1957, 9, 3, p. 322/25).

54.KEHL (R.), AUDIBERT (A.), GAGE (C.), AMARGER (J.). - Action de la réserpine à différentes périodes de la gestation chez la lapine.(C.R. Soc. Biol., 1956, 150,p. 2196).

55.KEHL (R.), AUDIBERT (A.), GAGE (C.), AMARGER (J.). - Influence expérimentale de la réserpine sur l'activité hypophyso-génitale. (C.R. Soc. Biol., 1956, 150, p. 981).

56.KEHL (R.), AUDIBERT (A.) et FORGUE (G.). Quelques influences de largactyl sur le système endocrinien (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1956, 8, 78).

57.KINBERGER (B.), LASSENIUS (B.) et OSTERMAN (E.). Effects of chlorpromazine on the pituitary adrenocortical systeme in man (Nord. Med., 1956, 55, 723).

58.KINROSS-WRIGHT (V.). - Complications of chlorpromazine treatment. (Dis. Nervous Syst., 1955, 16).

59.KLOTZ (H.P.), BALLER (C.) et PARIENTE (R.). Les obésités de la chlorpromazine (Largactil) (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 92).

60.KOVACS (K.), KOVACS (C.S.), KOVACS (B.M.) et PETRI (G.). The effect of chlorpromazine on the activity of the antidiuretic hormone (Arch. Int. Pharm. Dyn. Gand, 1957, 109, 1).

61.KULSCAR (S.), POLISHUK (W.) et RUBIN (L.). Aspects endocriniens du traitement à la chlorpromazine (Presse Méd., 1957, 65, 1288).

62.LECOZ (A.). Les effets endocriniens d'un traitement à la chlorpromazine à faibles doses (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1957,9, 615).

63.LEFRANC (G.). - Influence de la réserpine sur le jabot de pigeon. (C.R. Soc. Biol., 1958, 152, p. 1495).

64.LEWIN (D.), RODEY (M.) et SIMONNET (H.). Effets du 4560 RP sur les modifications cycliques de l'épithélium vaginal de la rate (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1955, 7, 129).

65.LYONS (W.R.), LI (C.H.), JOHNSON (R.E.). - Hormonal control of mammary growth and lactation. Rec. Prog. Horm. Research, 1958, 14 p. 219.

66.MARSHALL (W.K.), LIBERMON (D.M.), - A rare complication of chlorpromazine treatment. (Lancet, 1956, 270, p. 162).

67.MATHIEU (P.). Recherches sur la Galactorrhée et les troubles de la sphère génitale au cours du traitement par les médicaments neuroleptiques (Thèse de Médecine, Lyon 1960).

68. MAYER (G.), KLEIN (M.). - Physiologie de la lactation. Première partie. - Ann. Nutr. Alim., 1948, 2, p. 113. Deuxième partie. - Ann. Nutr. Alim., 1949, 3, p. 667. (Cette étude est suivie d'une bibliographie très complète concernant les travaux antérieurement publiés sur la physiologie de la sécrétion lactée).

69. MAYER (S.W.), KELLY (F.H.) et MORTON(M.E.). The direct antithyroid action of reserpine chlorpromazine and other drugs (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 117, 197).

70. MAYER (G.), THUVENOT-DULUC (A.J.) et MEUNIER (J.M.). "Action de la Perphénazine chez la rate, variations de l'état hormonal suivant les doses administrées." (C.R. Sté de Biologie 1961, 155, 6, p. 1285/88).

71. MERIVALE (W.H.H.) et HUNTER (A.A.). Abnormal glucose-tolerance tests in patients treated with sedative drugs (Lancet, 1954, 2, 939).

72. MICHER (R.), TRON-LOISEL (H.) et TRUCHOT (P.). Influence de l'activité thyroïdienne sur la sécrétion de la corticotrophine hypophysaire et de la chlorpromazine sur celle de la thyréostimuline (C.R. Soc. Biol, 1959, 158, 569).

73. MORETTI (O.). Chlorpromazina y aparicion de Galactorrea (Semaine Méd. (B.Air), 1960, 116, 954).

74. [illegible]LT (M.) et GAUTIER (j. W.). Effets endocriniens des tranquilliseurs (Sem. Med. Prof., Paris, 1957, 33,1626).

75. PIRSHOTTAM (N.). Effets of tranquilizers on induced ovulation in mice". (Amer. J. Obst. & Gyn. 1962, 83, 11, p. 1405/9).

76. POLISHUK (W.Z.) et KULCSAR (S.). Effets of chlorpromazine on pituitary function (J. Clin. Endocr., 1956, 16, 292).

77. PSYCHOYOS (A.). Considerations sur les rapports de la chlorpromazine et de la lutéotrophine hypophysaire (C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 918).

78. PSYCHOYOS (A.). Retard de la nidation de l'oeuf chez la rate à l'aide de la chlorpromazine ; action de l'oestrogène (C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 3216).

79. PY (O.) et MATHIEU (P.). Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques (Presse Méd., 1960, 68, 765).

80. RAHIL (M.A.). Mammary gland changes during chlorpromazine therapy (Brit. Med. J., 1957, 11, 806).

81. REISS (M.). Drug action and endocrine function in mental disorder p. 471, in Neuropsychopharmacology (1 vol., Amsterdam, 1959, Elsevier, éd).

82.REVOL (L.) et MATHIEU (P.). Recherches sur le mécanisme des Galactorrhées "neuroleptiques" (Lyon Pharmaceutique, 1960, 5, 147).

83.RIVES (Melle), PY (O.), ROZIER (Y.). Fréquence des galactorrhées au cours des traitements prolongés par les phénothiazines. (Entretiens franco-allemands de thérapeutique psychiatrique. Lyon Hôpital du Vinatier 21-22 Novembre 1959).

84.ROBEY (M.), SIMON (P.), et SIMONNET (H.). Action de la chlorpromazine sur les gonades du rat. (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét., Franç. 1955, 7, 127).

85.ROBINSON (B.). Breast changes in the male and female with chlorpromazine or reserpine therapy (Med. J. Aust., 1957, 44, 239).

86.ROSZKOWSKI (I.). Influence du largactil sur le mécanisme de l'ovulation, chez la lapine (Ginek. Pol., 1957, 3, 329).

87.SHIBUSAWA (K.), SAITO (S.), FUKUDA (M.), KAWAI (T.), YAMADA (H.) et TOMIZAWA (K.). Inhibition de la neurosécrétion hypothalamo-neurohypophysaire par la chlorpromazine (Endocr. Jap., 1955, 2, 189).

88.SULMAN (F. G.) et WIDNIK (H.Z.). Hormonal depression due to treatment of animals with chlorpromazine (Nature, London, 1956, 175, 365).

89.SULMAN (F. G.), WIDNIK (H.Z.). Hormonal effects of chlorpromazine (Lancet 1956, 1, 162).

90.SULMAN (F. G.). Endocrine effects of hypothalamus depressants of the phenothiazine group. (Arch. Intern Pharmacodyn, 1959, 118, p. 298).

91.SUPEK (Z.), KECKES (S.) et VOJVODIC (S.). The action of chlorpromazine on water and chloride excretion in rats (Arch. Inter. Pharmacodyn., 1960, 123, 253).

92.TALMALKER (P. K.), MEITES (J.), NICOLL (C. S.) et HOPKINS (T. F.). Effects of chlorpromazine on mammary glands of rats (Am. J. Physiol., 1960, 199, 1073).

93.TURITTO (P.). Clorpromazine e amine adrenergiche (Atti Accad. Fisiocr, Siena (Med. Fis.), 1957, 4, 447).

94.VIGNALON (J.), LEMARCHAL (A.), BERTHAUX (P.). Les galactorrhées (Rev. Prat (Endoc) 1959, 9, p. 1986).

95.WHITELAW (J. W.). Delay in ovulation and menstruation induced by chlorpromazine (J. Clin. Endocr., 1956, 16, 972).

96. WINNIK (H. Z.) et TENNENBAUM (C.). Apparition de galactorrhée au cours du traitement de largactil (Presse Méd., 1955, 63, 1092).

97. ZARROW (M.X.), BROWN-GRANT (K.). "Inhibition of ovulation in the gonadotrophin-treated immature rat by chlorpromazine." (J. Endocrinol. 1964, 30, p. 87/95).

98. ZIMBARDO (Ph. Z.) et BARRY (H.). Effects of coffein and chlorpromazine on the sexual behaviour of male rats (Science, 1958, 127, 84).

54.KEHL (R.), AUDIBERT (A.), GAGE (C.), AMARGER (J.). - Action de la réserpine à différentes périodes de la gestation chez la lapine.(C.R. Soc. Biol., 1956, 150,p. 2196).

55.KEHL (R.), AUDIBERT (A.), GAGE (C.), AMARGER (J.). - Influence expérimentale de la réserpine sur l'activité hypophyso-génitale. (C.R. Soc. Biol., 1956, 150, p. 981).

56.KEHL (R.), AUDIBERT (A.) et FORGUE (G.). Quelques influences de largactyl sur le système endocrinien (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1956, 8, 78).

57.KINBERGER (B.), LASSENIUS (B.) et OSTERMAN (E.). Effects of chlorpromazine on the pituitary adrenocortical systeme in man (Nord. Med., 1956, 55, 723).

58.KINROSS-WRIGHT (V.). - Complications of chlorpromazine treatment. (Dis. Nervous Syst., 1955, 16).

59.KLOTZ (H.P.), BALIER (C.) et PARIENTE (R.). Les obésités de la chlorpromazine (Largactil) (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 92).

60.KOVACS (K.), KOVACS (C.S.), KOVACS (B.M.) et PETRI (G.). The effect of chlorpromazine on the activity of the antidiuretic hormone (Arch. Int. Pharm. Dyn. Gand, 1957, 109, 1.

61.KULSCAR (S.), POLISHUK (W.) et RUBIN (L.). Aspects endocriniens du traitement à la chlorpromazine (Presse Méd., 1957, 65, 1288).

62.LECOZ (A.). Les effets endocriniens d'un traitement à la chlorpromazine à faibles doses (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1957,9, 615).

63.LEFRANC (G.). - Influence de la réserpine sur le jabot de pigeon. (C.R. Soc. Biol., 1958, 152, p. 1495).

64.LEWIN (D.), RODEY (M.) et SIMONNET (H.). Effets du 4560 RP sur les modifications cycliques de l'épithélium vaginal de la rate (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1955, 7, 129).

65.LYONS (W.R.), LI (C.H.), JOHNSON (R.E.). - Hormonal control of mammary growth and lactation. Rec. Prog. Horm. Research, 1958, 14 p. 219.

66.MARSHALL (W.K.), LIBERMON (D.M.), - A rare complication of chlorpromazine treatment. (Lancet, 1956, 270, p. 162).

67.MATHIEU (P.). Recherches sur la Galactorrhée et les troubles de la sphère génitale au cours du traitement par les médicaments neuroleptiques (Thèse de Médecine, Lyon 1960).

68. MAYER (G.), KLEIN (M.). - Physiologie de la lactation. Première partie. - Ann. Nutr. Alim., 1948, 2, p. 113. Deuxième partie. - Ann. Nutr. Alim., 1949, 3, p. 667. (Cette étude est suivie d'une bibliographie très complète concernant les travaux antérieurement publiés sur la physiologie de la sécrétion lactée).

69. MAYER (S.M.), KELLY (F.H.) et MORTON (M.E.). The direct anti-thyroid action of reserpine chlorpromazine and other drugs (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 117, 197).

70. MAYER (G.), THEVENOT-DULUC (A.J.) et MEUNIER (J.M.). "Action de la Perphénazine chez la rate, variations de l'état hormonal suivant les doses administrées." (C.R. Sté de Biologie 1961, 155, 6, p. 1285/88).

71. MERIVALE (W.H.H.) et HUNTER (A.A.). Abnormal glucosé-tolerance tests in patients treated with sedative drugs (Lancet, 1954, 2, 939).

72. MICHER (R.), TRON-LOISEL (H.) et TRUCHOT (P.). Influence de l'activité thyroïdienne sur la sécrétion de la corticotrophine hypophysaire et de la chlorpromazine sur celle de la thyréostimuline (C.R. Soc. Biol, 1959, 158, 569).

73. MORETTI (O.). Chlorpromazina y aparicion de Galactorrea (Semaine Méd. (B. Air), 1960, 116, 954).

74. [illegible] et GAUTIER (j. W.). Effets endocriniens des tranquilliseurs (Sem. Méd. Prof., Paris, 1957, 33,1626).

75. PIRSHOTTAM (N.). Effets of tranquilizers on induced ovulation in mice". (Amer. J. Obst. & Gyn. 1962, 83, 11, p. 1405/9).

76. POLISHUK (W.Z.) et KULCSAR (S.). Effets of chlorpromazine on pituitary function (J. Clin. Endocr., 1956, 16, 292).

77. PSYCHOYOS (A.). Considérations sur les rapports de la chlorpromazine et de la lutéotrophine hypophysaire (C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 918).

78. PSYCHOYOS (A.). Retard de la nidation de l'oeuf chez la rate à l'aide de la chlorpromazine ; action de l'oestrogène (C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 3216).

79. PY (C.) et MATHIEU (P.). Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques (Presse Méd., 1960, 68, 765).

80. RAHIL (M.A.). Mammary gland changes during chlorpromazine therapy (Brit. Med. J., 1957, 11, 806).

81. REISS (M.). Drug action and endocrine function in mental disorder p. 471, in Neuropsychopharmacology (1 vol., Amsterdam, 1959, Elsevier, éd).

82.REVOL (L.) et MATHIEU (P.). Recherches sur le mécanisme des Galactorrhées "neuroleptiques" (Lyon Pharmaceutique, 1960, 5, 147).

83.RIVES (Melle), PY (O.), ROZIER (Y.). Fréquence des galactorrhées au cours des traitements prolongés par les phénothiazines. (Entretiens franco-allemands de thérapeutique psychiatrique. Lyon Hôpital du Vinatier 21-22 Novembre 1959).

84.ROBEY (M.), SIMON (P.), et SIMONNET (H.). Action de la chlorpromazine sur les gonades du rat. (Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét., Franç. 1955, 7, 127).

85.ROBINSON (B.). Breast changes in the male and female with chlorpromazine or reserpine therapy (Med. J. Aust., 1957, 44, 239).

86.ROSZKOWSKI (I.). Influence du largactil sur le mécanisme de l'ovulation, chez la lapine (Ginek. Pol., 1957, 3, 329).

87.SHIBUSAWA (K.), SAITO (S.), FUKUDA (M.), KAWAI (T.), YAMADA (H.) et TOMIZAWA (K.). Inhibition de la neurosécrétion hypothalamo-neurohypophysaire par la chlorpromazine (Endocr. Jap., 1955, 2, 189).

88.SULMAN (F. G.) et WIDNIK (H.Z.). Hormonal depression due to treatment of animals with chlorpromazine (Nature, London, 1956, 175, 365).

89.SULMAN (F. G.), WIDNIK (H.Z.). Hormonal effects of chlorpromazine (Lancet 1956, 1, 162).

90.SULMAN (F. G.). Endocrine effects of hypothalamus depressants of the phenothiazine group. (Arch. Intern Pharmacodyn, 1959, 118, p. 298).

91.SUPEK (Z.), FUCHES (S.) et VOJVODIC (S.). The action of chlorpromazine on water and chloride excretion in rats (Arch. Inter. Pharmacodyn., 1960, 123, 253).

92.TAIMALKER (P. H.), WHITES (J.), NICOLL (C. S.) et HOPKINS (T. F.). Effects of chlorpromazine on mammary glands of rats (Am. J. Physiol., 1960, 199, 1073).

93.TURITTO (P.). Clorpromazine e amine adrenergiche (Atti Accad. Fisiocr, Siena (Med. Fis.), 1957, 4, 447).

94.VIGNALON (J.), LEJARCHAL (A.), BERTHAUX (P.). Les galactorrhées (Rev. Prat (Endoc) 1959, 9, p. 1986).

95.WHITELAW (J. W.). Delay in ovulation and menstruation induced by chlorpromazine (J. Clin. Endocr., 1956, 16, 972).

96. WINNIK (H. Z.) et TENNENBAUM (C.). Apparition de galactorrhée au cours du traitement de largactil (Presse Méd., 1955, 63, 1092).

97. ZARROW (M.X.), BROWN-GRANT (K.). "Inhibition of ovulation in the gonadotrophin-treated immature rat by chlorpromazine." (J. Endocrinol. 1964, 30, p. 87/95).

98. ZIMBARDO (Ph. Z.) et BARRY (H.). Effects of coffein and chlorpromazine on the sexual behaviour of male rats (Science, 1958, 127, 84).

1.BATRINOS (M. L.) et J. de VERBIZIER. - Action de la chlorpromazine sur le système endocrinien (Revue Française d'Etudes Clin et Biol 1962, 87-97).

2.COURRIER (R.). - Vitamines et Hormones.

3.DESTOUNIS (N.). - Thioridazine and Amenorrhea Amer J. Psychiat - 120 - 188 - 1963.

4.GOLD (E.K.)- Di RAIMONDO (V.C.)- KENT (J.R.). Comparative effects of certain non narcotic central nervous system analgesic and muscle relaxants on the pituitary adreno-cortical system. (Ann. N. Y. Acad- Sci 1960, 86,178).

5.NORMAN (D.) et HIESTAND (W.A.). - Glycemic effects of chlorpromazine in the mouse, hamster, and rat. (Proc. Soc. Exper-Biol N.Y. 1955,90,89).

6.MEIER (R.), BRUNI (C.) et TRIPOD (J.). - Différenciation pharmacodynamique de l'apresoline du serpasil et de la chlorpromazine lors de leur action sur la rétention hydrique du rat. (Arch. Int. Pharmacodyn 1955,2,137).

7.RYALL (R.W.). - Some actions of chlorpromazine. (Brit. J. Pharmacol. 1955, II, 339).

8.TURUNEN (M.) et PASILIA (M.). - Effects of anesthesia and opération on blood sugar ; an experimental study on normal and Alloxandiabetic rabbits (Ann. Med. Exper. Biol. Fenn, 1957, 35, 106).

Vu, le Président de Thèse
Professeur A. RICHARD

Signé RICHARD

Vu, le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
de TOURS.
Professeur G. DESBUQUOIS

Signé DESBUQUOIS

Vu et Permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de
L'Université d'Orléans-Tours.

Signé G. ANTOINE